

Untersuchungen zum
Verhalten des Fettstoffwechsels bei
Insulin - behandelten Typ-II-Diabetikern
nach Sekundärversagen einer
Sulfonylharnstofftherapie

Heike Baldermann

*Des
München
1985*

Aus der III. Medizinischen Abteilung des
Krankenhauses München - Schwabing
(Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes München
(Gemeinsame Leitung: Prof. Dr. H. Mehnert
und Prof. Dr. O. Wieland)

Untersuchungen zum Verhalten des Fettstoff-
wechsels bei Insulin - behandelten Typ-II-
Diabetikern nach Sekundärversagen einer
Sulfonylharnstofftherapie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heike Baldermann
aus München

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Haslbeck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.12.1985

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	3
2. 1. Untersuchungsgut	3
2. 2. Chemische Nachweise	5
2. 3. Andere Untersuchungen	8
2. 4. Statistische Auswertung	8
3. Ergebnisse	9
3. 1. Abbildungen und Tabellen	9
3. 2. Besprechung der Ergebnisse	24
4. Diskussion	35
5. Zusammenfassung	48
6. Literaturverzeichnis	51



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Hyperlipidämien finden sich häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus. Sie erhöhen neben der sie begünstigenden Adipositas das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, das bei Diabetikern ohnedies bereits das Zwei - bis Dreifache im Vergleich zu Nichtdiabetikern beträgt (7, 8, 29). Daher ist es wichtig, bei der Behandlung eines Diabetikers nicht nur die gute Diabetes-einstellung als Maßstab für den Erfolg der Therapie zu bewerten, sondern auch dafür zu sorgen, daß es zu einer Senkung der Serum-Triglyzerid- und Serum-Cholesterinwerte in den Normbereich kommt (2). Davon ausgehend weisen zahlreiche Publikationen auf die engen Beziehungen hin, die zwischen den Blutfetten, insbesondere den Serum-Triglyzeridwerten, und der Diabetes-einstellung bestehen (3, 9, 26, 30, 36, 45, 46). So kann mit weitgehender Normalisierung des Kohlenhydratstoffwechsels auch eine deutliche Besserung der Fettstoffwechselstörungen erreicht werden (7, 10, 13, 20, 24, 28, 32, 34, 35, 38, 44). Die meisten dieser Studien haben jedoch kleinere Patientenkollektive zur Grundlage und befassen sich hauptsächlich mit der Korrelation zwischen Blutglucose, Körpergewicht und den Lipiden im Serum, während entsprechende Verlaufsdaten und Beziehungen zu anderen, den Diabetes mellitus betreffenden Parametern (z.B. Insulinbedarf, Diabetesdauer, Retinopathie) selten untersucht wurden.

Im Gegensatz zu den von Anfang an insulinbedürftigen Typ-I-Diabetikern kommt es bei Typ-II-Diabetikern nach längerer Diabetesdauer (in 80 - 100% der Fälle nach etwa 10 - 15 Jahren) zum Sekundärversagen, d.h., die Patienten lassen sich mit oralen Antidiabetika und Diät nicht mehr befriedigend einstellen, so daß eine Behandlung mit Insulin und Diät erforderlich wird (18, 19, 29). Es ist bekannt, daß es im Rahmen dieser allmählichen Stoffwechselentgleisung zu einer sekundären Hyperlipidämie kommt. Da außerdem Typ-II-Diabetiker überwiegend adipös sind, treffen hier zwei Hauptursachen der Hyperlipidämie zusammen.

Ziel der vorliegenden Studie sollte es sein, anhand einer größeren Anzahl von Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika zu untersuchen, welche Beziehungen zwischen den Blutlipiden und Blutglucosekonzentrationen und deren Verlauf einerseits und weiteren charakteristischen Parametern wie z.B. der benötigten Insulinmenge, dem Körpergewicht, der Diabetesdauer, dem Lebensalter oder der diabetesspezifischen Mikroangiopathie (Retinopathie) andererseits bestehen. Insbesondere sollte auch die klinisch wichtige Frage beantwortet werden, wie rasch sich die bei diesen Patienten oftmals deutlich erhöhten Serum-Triglyzeride unter einer Insulinbehandlung zurückbilden.

2. Methodik

2. 1. Untersuchungsgut

Die Studie umfaßt die Daten von 149 Patienten, die im Zeitraum vom September 1977 bis Dezember 1981 in der III. Medizinischen Abteilung des Lehrkrankenhauses München-Schwabing (Schwerpunkt: Stoffwechsel, Endokrinologie, Gastroenterologie und Angiologie) stationär behandelt worden waren. Diese Patienten wurden aus einem Krankengut von 544 Diabetikern ausgesucht, bei denen in demselben Zeitraum eine Umstellung von oralen Antidiabetika und Diät auf Insulin und Diät erfolgte. Die Vorbehandlung bestand hauptsächlich aus Sulfonylharnstoffpräparaten (zumeist Glibenclamid), nur in seltenen Fällen (n=3) hatten die Patienten vor der Umstellung eine Kombination mit Metformin erhalten.

Die Auswahl der 149 Patienten fand nach folgenden Kriterien statt: entweder lagen die Serum-Triglyzeridwerte über 200 mg/dl bzw. die Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl oder beide Parameter waren erhöht. Außerdem mußten die Lipidwerte im Serum mindestens zweimal während der stationären Behandlung kontrolliert worden sein. Diese Gruppe wurde wiederum entsprechend der Situation

bei Beginn der stationären Behandlung in sechs Kollektive unterteilt: Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl (n=36), Serum-Triglyzeridwerte zwischen 300 und 600 mg/dl (n=79), Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl (n=34), Serum-Cholesterinwerte unter 250 mg/dl (n=66), Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl (n=83) sowie eine Gruppe von Patienten mit mindestens drei Serum-Triglyzeridkontrollen im Laufe der stationären Behandlung (n=52).

Die Beurteilung anderer Parameter wie z.B. der erforderlichen Insulinmenge oder der zugeführten Kohlenhydrate (BE) erfolgte in Abhängigkeit vom Tag der Serum-Triglyzeridkontrolle, wobei die erste Kontrolle als Aufnahme, die letzte als Entlassung definiert wurde. - Dies ist insofern berechtigt, als man davon ausgehen kann, daß die letzte Serum-Triglyzeridkontrolle zu einem Zeitpunkt stattfand, von dem ab mit einer wesentlichen therapeutischen Beeinflussung der Stoffwechsellage nicht mehr zu rechnen war, und die überdurchschnittliche Verweildauer einiger Patienten meist in anderen Komplikationen und Erkrankungen begründet lag. Außerdem wichen der definitive Entlassungstermin und die letzte Serum-Triglyzeridkontrolle größtenteils nur um wenige Tage voneinander ab. -

Der ersten und der letzten Serum-Triglyzeridkontrolle wurden die Daten zugeordnet, die an demselben Tag oder bis zu vier Tage danach bzw. davor erhoben worden waren. Den Serum-Triglyzeridkonzentrationen nach ca. der Hälfte der Behandlungszeit wurden die Daten (z.B. die erforderliche Insulinmenge oder die zugeführten Kohlenhydrate (BE)) desselben Tages oder eines Tages davor oder danach zugeordnet.

Das Idealgewicht wurde wie folgt bestimmt: Körpergröße in Zentimetern minus 100; hiervon sind bei Männern 10%, bei Frauen 15% abzuziehen (17).

2. 2. Chemische Nachweise

Blutglucose (4)

Methode: Enzymatische Bestimmung mit Glucose-Dehydrogenase (Gluc-DH), die die Oxidation von Glucose katalysiert.

Prinzip: β -D-Glucose + NAD $\xrightarrow{\text{Gluc-DH}}$ D-Gluconolacton + NADH + H⁺

Zusatz von Mutarotase beschleunigt den Reaktionsverlauf. Die Menge des gebildeten NADH ist der Glucosekonzentration proportional. NADH dient als Meßgröße und seine Konzentration ist über seine Absorption im langwelligen UV-Licht (340 nm)

leicht zu bestimmen.

Harnglucose

Die Harnproben wurden nach Vortestung mit glucosespezifischen Teststreifen auf enzymatischer Basis quantitativ mit einem automatischen Digitalpolarimeter (Zeiss OLD 3) untersucht.

Cholesterin (43, 47, 49)

Methode: Enzymatischer Farbttest unter Verwendung von Cholesterin-Esterase, Cholesterin-Oxidase und Peroxidase.

Prinzip: Cholesterinester + H₂O $\xrightarrow{\text{Cholesterin-Esterase}}$

→ Cholesterin + RCOOH

Cholesterin + O₂ $\xrightarrow{\text{Cholesterin-Oxidase}}$

→ Δ^4 -Cholestenon + H₂O₂

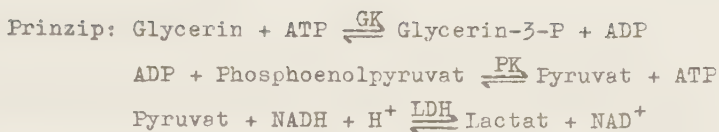
2 H₂O₂ + 4-Aminophenazon + Phenol $\xrightarrow{\text{Peroxidase}}$ 4-(p-Benzochinon-monoimino)-

phenazon + 4 H₂O

Gemessen wird die Extinktion der Probe gegen die Reagenzlösung bei 500 nm, die der Konzentration des Cholesterins in der Probe proportional ist.

Triglyzeride (12)

Methode: Enzymatische Bestimmung im Serum nach Eggstein und Kreutz.



Es bedeuten dabei GK Glycerokinase, PK Pyruvatkinase und LDH Lactatdehydrogenase.

Bei der Phosphorylierung von Glycerin mit Glycerokinase entsteht aus ATP ADP. Mit Phosphoenolpyruvat als Phosphatdonator wird ADP unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt. Im letzten Reaktionsschritt wird Pyruvat zu Lactat hydriert und NADH zu NAD^+ oxydiert. Das Gleichgewicht der Lactatdehydrogenase-Reaktion liegt ganz auf der Seite des Lactats. Das während der Reaktion verbrauchte NADH ist der Glycerinmenge proportional. Die Extinktionsabnahme von NADH bei 366 nm ist Meßgröße und erlaubt die Berechnung der Glycerinkonzentration. Bei der Bestimmung der Triglyceride erfolgt vorher eine Hydrolyse mit äthanolischer Kalilauge. Dann wird der Glyceringehalt analysiert und das im Parallelansatz mitbestimmte freie Glycerin im Serum abgezogen.

Die übrigen Laborparameter (Serum-Harnsäure, γ -GT und SGPT) wurden nach klinischen Routinemethoden bestimmt.

2. 3. Andere Untersuchungen

Die ophthalmologischen Befunde wurden im Rahmen routinemäßiger augenärztlicher Untersuchungen mit dem Ophthalmoskop erhoben.

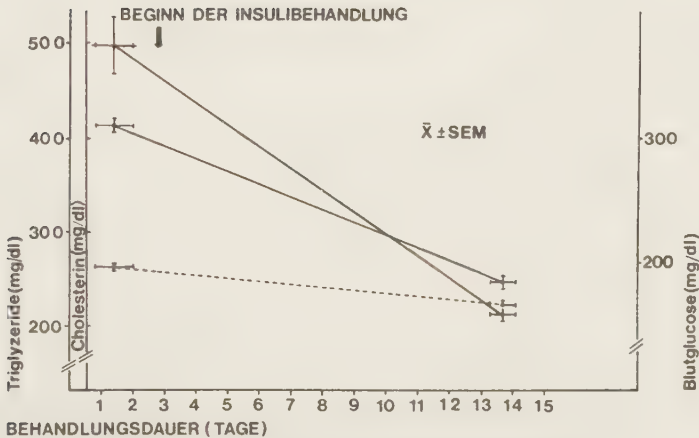
2. 4. Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Daten, die im Leibnitz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften an einem Großrechner erfolgte, wurden in üblicher Weise aus den Einzelwerten das arithmetische Mittel ($\bar{x}$), die Standardabweichung der Einzelwerte (s) und die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) sowie die entsprechenden Signifikanzschranken mit einem statistischen Standardprogramm (SPSS) errechnet (31).

3. Ergebnisse

3. 1. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Serum-Triglyzeride, Serum-Cholesterin
und Blutglucosekonzentration bei 149
Patienten mit Sekundärversagen oraler
Antidiabetika



GEWICHTSÄNDERUNG WÄHREND DER STATIONÄREN BEHANDLUNG

($\bar{x}$ IDEALGEWICHT): -1.8 ± 0.3

INSULINMENGE BEI ENTLASSUNG (E/24STD.): 40.9 ± 1.5

— Triglyzeride (mg/dl), --- Cholesterin (mg/dl), —•— Blutglucose pp. (mg/dl)

Abbildung 2: Serum-Triglyzeride, Serum-Cholesterin und Blutglucosekonzentration bei 52 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika (mindestens drei Serum-Triglyzeridwerte während der stationären Behandlung)

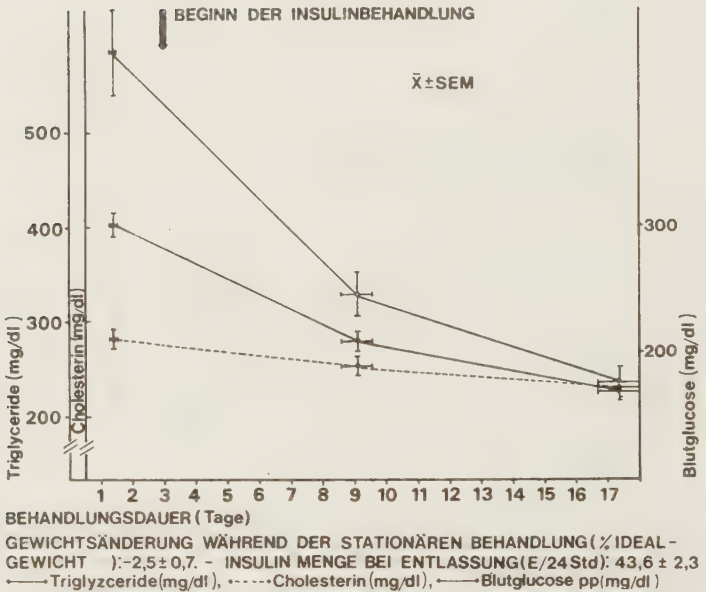


Abbildung 3: Serum-Triglyzeride und Blutglucosekonzentration in Abhängigkeit von der Triglyzeridkonzentration zu Beginn der stationären Behandlung

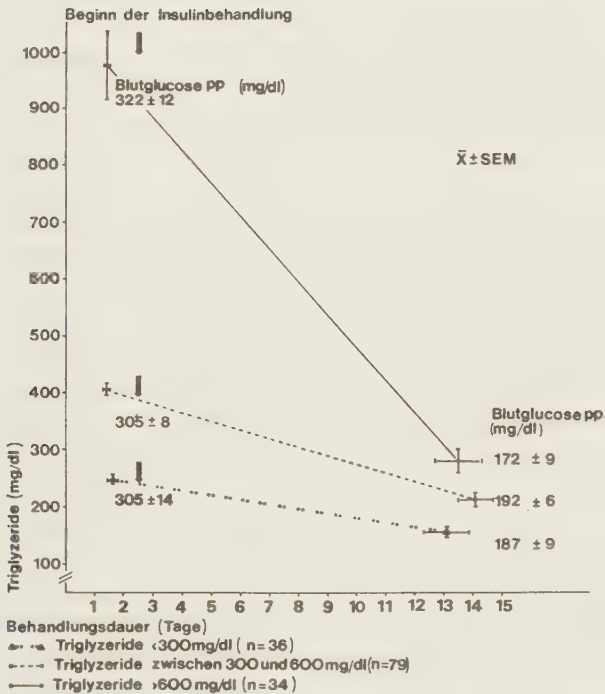


Tabelle 1: Blutglucose und Insulinbedarf in Abhängigkeit von den Konzentrationen der Serum-Triglyzeride bei Sekundärversagen einer Behandlung mit oralen Antidiabetika (n=353, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Triglyzeride (mg/dl)	<150 n=80		150-200 n=62		201-400 n=122		>400 n=62	
Blutglucose (mg/dl) bei Vorbehand- lung mit Glibenclamid	293 ⁺ $\pm 9,0$	297 ⁺⁺ $\pm 7,3$	300 $\pm 9,5$	291 $\pm 12,2$	300 $\pm 5,8$	279 $\pm 6,1$	296 $\pm 10,0$	285 $\pm 8,6$
Blutglucose (mg/dl) nach Umstellung auf Insulin ^x	187 $\pm 6,6$	176 $\pm 6,4$	191 $\pm 6,9$	162 $\pm 7,6$	209 $\pm 5,1$	166 $\pm 4,8$	210 $\pm 6,3$	166 $\pm 12,9$
Insulinbe- darf ^x (E/24 Std.)	30,2 $\pm 1,4$		34,8 $\pm 2,0$		35,7 $\pm 1,4$		38,0 $\pm 2,0$	
Körperge- wicht (% des Idealge- wichtes)	113 $\pm 1,9$		118 $\pm 2,3$		125 $\pm 1,7$		129 $\pm 2,8$	

⁺ eine Stunde pp. morgens

⁺⁺ eine Stunde pp. mittags

^x Vortag der Entlassung

Tabelle 2: Grunddaten von Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Triglyzeride (mg/dl)	<300 ⁺ n=36	300-600 ⁺ n=79	>600 ⁺ n=34	mindestens drei Tri- glyzeridkontrollen n=52
Alter (Jahre)	67,4 $\pm 1,3$	68,4 $\pm 0,8$	68,4 $\pm 1,3$	67,5 $\pm 1,1$
Geschlecht (% weibl.)	58	68	73	63
Diabetesdauer (Jahre)	10,1 $\pm 0,8$	10,8 $\pm 0,6$	11,3 $\pm 0,8$	10,9 $\pm 0,7$
Retino- pathie (%)	25	33	24	35
Dauer der stationären In- sulinbehandlung (Tage)	13,2 $\pm 1,0$	14,9 $\pm 0,7$	14,3 $\pm 0,9$	17,1 $\pm 0,9$
Dauer des Krankenhaus- aufenthaltes (Tage)	16,2 $\pm 0,9$	17,9 $\pm 0,7$	16,7 $\pm 0,9$	20,1 $\pm 0,9$
Insulinmenge am Tag vor der Entlassung (E/24 Std.)	35,6 $\pm 2,3$	39,9 $\pm 2,1$	48,7 $\pm 3,2$	43,6 $\pm 2,3$

⁺ zwei Triglyzeridkontrollen

Tabelle 3: Grunddaten von Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Gesamtkollektiv n=149	Cholesterin <250 mg/dl n=66	Cholesterin >250 mg/dl n=83
Alter (Jahre)	68,1 $\pm$ 0,6	68,4 $\pm$ 0,8	67,8 $\pm$ 0,8
Geschlecht (% weibl.)	67	62	72
Diabetesdauer (Jahre)	10,7 $\pm$ 0,4	10,5 $\pm$ 0,7	10,9 $\pm$ 0,6
Retino- pathie (%)	29	27	29
Dauer der stationären In- sulinbehandlung (Tage)	14,4 $\pm$ 0,5	13,5 $\pm$ 0,7	15,2 $\pm$ 0,6
Dauer des Krankenhaus- aufenthaltes (Tage)	17,2 $\pm$ 0,5	16,6 $\pm$ 0,8	17,5 $\pm$ 0,6
Insulinmenge am Tag vor der Entlassung (E/24 Std.)	40,9 $\pm$ 1,5	36,5 $\pm$ 2,0	44,5 $\pm$ 2,1

Tabelle 4: Verlaufsdaten von 149 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Aufnahme	Entlassung
Triglyzeride (mg/dl)	497,2 $\pm$ 26,6	214,4 $\pm$ 8,5
Cholesterin (mg/dl)	265,1 $\pm$ 5,5	225,7 $\pm$ 4,6
Kohlenhydrate (BE)	11,3 $\pm$ 0,2	11,3 $\pm$ 0,2
Blutglucose pp. (mg/dl) morgens	310,4 $\pm$ 5,7	206,0 $\pm$ 4,7
Blutglucose pp. (mg/dl) mittags	309,1 $\pm$ 6,3	186,3 $\pm$ 4,5
Harnglucose (g/24 Std.)	21,6 $\pm$ 1,9	3,3 $\pm$ 0,4

Körpergewicht bei Aufnahme (% des Idealgewichtes):

123,6 $\pm$ 1,7

Gewichtsänderung während einer im Mittel 17-tägigen stationären Behandlung: - 1,8 $\pm$ 0,3%

Insulinmenge bei Entlassung (E/24 Std.): 40,9 $\pm$ 1,5

Tabelle 5: Verlaufsdaten von 36 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika (Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl zu Beginn der stationären Behandlung, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Aufnahme	Entlassung
Triglyzeride (mg/dl)	246,3 $\pm$ 6,3	154,7 $\pm$ 8,6
Cholesterin (mg/dl)	240,4 $\pm$ 9,0	208,1 $\pm$ 7,3
Kohlenhydrate (BE)	12,2 $\pm$ 0,5	12,2 $\pm$ 0,5
Blutglucose pp. (mg/dl) morgens	301,4 $\pm$ 11,4	213,1 $\pm$ 10,5
Blutglucose pp. (mg/dl) mittags	304,9 $\pm$ 14,0	187,2 $\pm$ 9,1
Harnglucose (g/24 Std.)	19,5 $\pm$ 4,0	2,7 $\pm$ 0,7

Körpergewicht bei Aufnahme (% des Idealgewichtes):

118,2 $\pm$ 2,1

Gewichtsänderung während einer im Mittel 16-tägigen stationären Behandlung: - 0,9 $\pm$ 0,7%

Insulinmenge bei Entlassung (E/24 Std.): 35,6 $\pm$ 2,3

Tabelle 6: Verlaufsdaten von 79 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika (Serum-Triglyzeridwerte zwischen 300 und 600 mg/dl zu Beginn der stationären Behandlung, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Aufnahme	Entlassung
Triglyzeride (mg/dl)	405,1 $\pm$ 9,4	212,9 $\pm$ 10,9
Cholesterin (mg/dl)	253,8 $\pm$ 6,6	228,7 $\pm$ 6,5
Kohlenhydrate (BE)	10,9 $\pm$ 0,4	10,9 $\pm$ 0,3
Blutglucose pp. (mg/dl): morgens	311,2 $\pm$ 8,1	203,2 $\pm$ 6,3
Blutglucose pp. (mg/dl) mittags	305,4 $\pm$ 8,5	191,8 $\pm$ 6,3
Harnglucose (g/24 Std.)	21,7 $\pm$ 2,3	3,1 $\pm$ 0,5

Körpergewicht bei Aufnahme (% des Idealgewichtes):

125,2 $\pm$ 2,5

Gewichtsänderung während einer im Mittel 18-tägigen stationären Behandlung: - 2,0 $\pm$ 0,5%

Insulinmenge bei Entlassung (E/24 Std.): 39,9 $\pm$ 2,1

Tabelle 7: Verlaufsdaten von 34 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika (Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl zu Beginn der stationären Behandlung, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Aufnahme	Entlassung
Triglyzeride (mg/dl)	977,0 $\pm$ 61,4	281,0 $\pm$ 21,0
Cholesterin (mg/dl)	315,5 $\pm$ 11,8	233,2 $\pm$ 10,0
Kohlenhydrate (BE)	11,4 $\pm$ 0,5	11,3 $\pm$ 0,4
Blutglucose pp. (mg/dl) morgens	318,2 $\pm$ 11,0	205,0 $\pm$ 9,2
Blutglucose pp. (mg/dl) mittags	322,1 $\pm$ 12,5	172,5 $\pm$ 9,1
Harnglucose (g/24 Std.)	23,6 $\pm$ 4,8	4,3 $\pm$ 1,1

Körpergewicht bei Aufnahme (% des Idealgewichtes):

125,7 $\pm$ 3,4

Gewichtsänderung während einer im Mittel 17-tägigen stationären Behandlung: - 2,1 $\pm$ 0,7%

Insulinmenge bei Entlassung (E/24 Std.): 48,7 $\pm$ 3,2

Tabelle 8: Verlaufsdaten von 52 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika (mindestens drei Serum-Triglyzeridwerte während der stationären Behandlung, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Aufnahme	während der Behandlung	Entlassung
Triglyzeride (mg/dl)	586,4 $\pm$ 47,3	328,6 $\pm$ 24,2	237,7 $\pm$ 15,9
Cholesterin (mg/dl)	284,3 $\pm$ 10,2	253,1 $\pm$ 10,0	231,4 $\pm$ 7,3
Kohlenhydrate (BE)	11,0 $\pm$ 0,5	10,7 $\pm$ 0,5	11,2 $\pm$ 0,4
Blutglucose pp. (mg/dl) morgens	301,7 $\pm$ 10,3	227,1 $\pm$ 7,3	191,9 $\pm$ 7,6
Blutglucose pp.. (mg/dl) mittags	303,0 $\pm$ 10,1	211,2 $\pm$ 8,4	171,6 $\pm$ 7,2
Harnglucose (g/24 Std.)	19,0 $\pm$ 2,9	4,9 $\pm$ 1,0	2,8 $\pm$ 0,7

Körpergewicht bei Aufnahme (% des Idealgewichtes):

127,6 $\pm$ 3,3

Gewichtsänderung während einer im Mittel 20-tägigen stationären Behandlung: - 2,5 $\pm$ 0,7%

Insulinmenge bei Entlassung (E/24 Std.): 43,6 $\pm$ 2,3

Tabelle 9: Verlaufsdaten von 66 Patienten mit Sekundarversagen oraler Antidiabetika (Serum-Cholesterinwerte unter 250 mg/dl zu Beginn der stationären Behandlung, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Aufnahme	Entlassung
Triglyzeride (mg/dl)	387,3 $\pm$ 21,7	189,8 $\pm$ 9,4
Cholesterin (mg/dl)	208,9 $\pm$ 3,9	191,8 $\pm$ 5,8
Kohlenhydrate (BE)	11,5 $\pm$ 0,4	11,5 $\pm$ 0,4
Blutglucose pp. (mg/dl) morgens	307,4 $\pm$ 9,3	202,8 $\pm$ 7,6
Blutglucose pp. (mg/dl) mittags	305,1 $\pm$ 9,9	184,8 $\pm$ 6,3
Harnglucose (g/24 Std.)	22,2 $\pm$ 2,7	2,5 $\pm$ 0,6

Körpergewicht bei Aufnahme (% des Idealgewichtes):

123,4 $\pm$ 2,7

Gewichtsänderung während einer im Mittel 17-tägigen stationären Behandlung: - 1,8 $\pm$ 0,4%

Insulinmenge bei Entlassung (E/24 Std.): 36,5 $\pm$ 2,0

Tabelle 10: Verlaufsdaten von 83 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika (Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl zu Beginn der stationären Behandlung, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Aufnahme	Entlassung
Triglyzeride (mg/dl)	591,9 $\pm$ 43,2	230,6 $\pm$ 12,1
Cholesterin (mg/dl)	308,8 $\pm$ 5,6	243,1 $\pm$ 5,0
Kohlenhydrate (BE)	11,4 $\pm$ 0,4	11,2 $\pm$ 0,3
Blutglucose pp. (mg/dl) morgens	310,8 $\pm$ 7,4	208,8 $\pm$ 6,2
Blutglucose pp. (mg/dl) mittags	314,3 $\pm$ 8,5	188,3 $\pm$ 6,7
Harnglucose (g/24 Std.)	20,5 $\pm$ 2,7	3,8 $\pm$ 0,6

Körpergewicht bei Aufnahme (% des Idealgewichtes):

122,7 $\pm$ 2,1

Gewichtsänderung während einer im Mittel 17-tägigen stationären Behandlung: - 1,4 $\pm$ 0,5%

Insulinmenge bei Entlassung (E/24 Std.): 44,5 $\pm$ 2,1

Tabelle 11: Änderung der Serum-Triglyzeride und der Blutglucose bei Behandlung mit Insulin ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Triglyzeride (mg/dl)	< 300 ⁺ n=36	300-600 ⁺ n=79	>600 ⁺ n=34	mindestens drei Triglyzeridkontrollen n=52
Triglyzeride bei Aufnahme (mg/dl)	246,3 $\pm 6,3$	405,1 $\pm 9,4$	377,0 $\pm 61,4$	586,4 $\pm 47,3$
Triglyzeride bei Entlassung (mg/dl)	154,7 $\pm 8,6$	212,9 $\pm 10,9$	281,0 $\pm 21,0$	237,7 $\pm 15,9$
Blutglucose pp. morgens bei Aufnahme (mg/dl)	301,4 $\pm 11,4$	311,2 $\pm 8,1$	318,2 $\pm 11,0$	301,7 $\pm 10,3$
Blutglucose pp. morgens bei Entlassung (mg/dl)	213,1 $\pm 10,5$	203,2 $\pm 6,3$	205,0 $\pm 9,2$	191,9 $\pm 7,6$
Blutglucose: pp. mittags bei Aufnahme (mg/dl)	304,9 $\pm 14,0$	305,4 $\pm 8,5$	322,1 $\pm 12,5$	303,0 $\pm 10,1$
Blutglucose pp. mittags bei Entlassung (mg/dl)	187,2 $\pm 9,1$	191,8 $\pm 6,3$	172,5 $\pm 9,1$	171,6 $\pm 7,2$

⁺ zwei Triglyzeridkontrollen

Tabelle 12: Änderung der Serum-Triglyzeride und der Blutglucose bei Behandlung mit Insulin ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Gesamtkollektiv n=149	Cholesterin <250 mg/dl n=66	Cholesterin >250 mg/dl n=83
Triglyzeride bei Aufnahme (mg/dl)	497,2 $\pm 26,6$	387,3 $\pm 21,7$	591,9 $\pm 43,2$
Triglyzeride bei Entlassung (mg/dl)	214,4 $\pm 8,5$	189,8 $\pm 9,4$	230,6 $\pm 12,1$
Blutglucose pp. morgens bei Aufnahme (mg/dl)	310,4 $\pm 5,7$	307,4 $\pm 9,3$	310,8 $\pm 7,4$
Blutglucose pp. morgens bei Entlassung (mg/dl)	206,0 $\pm 4,7$	202,8 $\pm 7,6$	208,8 $\pm 6,2$
Blutglucose pp. mittags bei Aufnahme (mg/dl)	309,1 $\pm 6,3$	305,1 $\pm 9,9$	314,3 $\pm 8,5$
Blutglucose pp. mittags bei Entlassung (mg/dl)	186,3 $\pm 4,5$	184,8 $\pm 6,3$	188,3 $\pm 6,7$

3. Besprechung der Ergebnisse

In dieser Studie wurden 544 Diabetiker mit Sekundärversagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika erfaßt. Bei 353 Patienten, die mit Glibenclamid vorbehandelt worden waren, zeigte sich hier neben der Abhängigkeit vom Körpergewicht mit ansteigender Serum-Triglyzeridkonzentration ein zunehmender Insulinbedarf (Tab. 1). Beim Vergleich der Gruppe mit Normalwerten gegenüber der mit Serum-Triglyzeridwerten über 400 mg/dl sind die Unterschiede signifikant ($p \leq 0,05$).

Um näheren Aufschluß über die verschiedenen Zusammenhänge zwischen den Lipiden im Blut und anderen diabetesspezifischen Kenngrößen zu bekommen, wurden 149 Patienten näher untersucht. Die Patienten wurden, wie schon in der Methodik beschrieben, nach folgenden Kriterien aus dem Krankengut von 544 Patienten ausgewählt: Serum-Triglyzeridwerte über 200 mg/dl und/oder Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl (Gruppe 1). Eine weitere Aufteilung in sechs Gruppen erfolgte entsprechend der Situation zu Beginn der stationären Behandlung: Gruppe 2: Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl ($n=36$), Gruppe 3: Serum-Triglyzeridwerte zwischen 300 und 600 mg/dl ($n=79$), Gruppe 4: Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl ($n=34$),

Gruppe 5: Serum-Cholesterinwerte unter 250 mg/dl (n=66), Gruppe 6: Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl (n=83) und Gruppe 7: mindestens drei Serum-Triglyzeridkontrollen während der stationären Behandlung (n=52). Die Grund- und Verlaufsdaten sind in den Tabellen 2 - 12 dargestellt.

Beziehung der Serumlipide zum Lebensalter (Tab. 2, 3): Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe beträgt 68,1 Jahre, signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven bestehen nicht.

Beziehung der Serumlipide zum Geschlecht (Tab. 2, 3): 67% der Patienten des Gesamtkollektivs sind Frauen. Mit steigenden Serumlipidwerten (sowohl Serum-Triglyzerid- als auch Serum-Cholesterinwerten) nimmt der Anteil der Frauen am Patienten-gut leicht zu.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und der Diabetesdauer (Tab. 2, 3): Die Diabetesdauer der Gesamtgruppe beträgt im Durchschnitt 10,7 Jahre. Eine signifikante Abhängigkeit von der Höhe der Lipidkonzentrationen im Serum kann nicht festgestellt werden.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und Retinopathie (Tab. 2, 3): Bei 29% der Patienten im Gesamtkollektiv war ophthalmoskopisch eine Retinopa-

thie nachweisbar. Auch hier findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen nach der Höhe der Serum-Triglyzeride und des Serum-Cholesterins eingeteilten Gruppen.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und den Laborparametern Serum-Harnsäure, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GT): Die Harnsäure beträgt in der Gesamtgruppe bei Aufnahme durchschnittlich 6,2 mg%, die SGPT 18 U/l und die γ -GT 38 U/l. Weder im Verlauf noch im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander werden signifikante Änderungen der Werte sichtbar. Lediglich der Harnsäurewert bei Aufnahme (5,2 mg%) der Gruppe 2 (Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl) unterscheidet sich signifikant ($p < 0,05$) von dem der Gruppe mit den Serum-Triglyzeridwerten zwischen 300 und 600 mg/dl (Harnsäure 6,2 mg%) und der Gruppe 3 (Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl) mit 7,0 mg%, so daß hier eine Beziehung zwischen Harnsäure und Serum-Triglyzeriden deutlich wird.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und den Kohlenhydraten (BE) in der Diabetesdiät (Tab. 4 - 10): Die Patienten des Gesamtkollektivs erhalten im Durchschnitt sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung 11,3 BE. Der Vergleich der einzelnen

Gruppen untereinander zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und dem Körpergewicht (Tab. 4 - 10): Das Gewicht (% des Idealgewichtes) beträgt in der Gesamtgruppe bei Aufnahme durchschnittlich 123,6% des Idealgewichtes und bei Entlassung 122,4% des Idealgewichtes. Die Gewichtsänderung während der stationären Behandlung beträgt 1,8% des Idealgewichtes (entsprechend im Mittel 0,55 kg). Auch hier lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen, weder zwischen den einzelnen Kollektiven noch bei Untersuchung der einzelnen Verläufe. Es zeigt sich lediglich ein Trend zu größerer Gewichtsabnahme bei höheren Serum-Triglyzeridkonzentrationen (Tab. 5 - 7).

Beziehung zwischen den Serumlipiden und den Blutglucosekonzentrationen (Abb. 1 - 3, Tab. 4 - 12): Für das Gesamtkollektiv liegt der durchschnittliche Blutglucosewert eine Stunde postprandial morgens bei Aufnahme bei 310 mg/dl, bei Entlassung bei 206 mg/dl, der Blutglucosewert eine Stunde postprandial mittags bei 309 mg/dl bzw. 186 mg/dl und der Blutglucosewert eine Stunde postprandial nachmittags bei 298 mg/dl bzw. 188 mg/dl. Hier wie bei den anderen Kollektiven fällt also die

Blutglucosekonzentration signifikant ($p < 0,05$) ab, wobei sich die Blutglucosewerte eine Stunde postprandial mittags bei den Patienten mit Serum-Triglyzeridwerten über 600 mg/dl und den Patienten mit mindestens drei Triglyzeridkontrollen am stärksten ändern; bei den Blutglucosewerten eine Stunde postprandial nachmittags sind es die Werte der Patienten mit Serum-Triglyzeridkonzentrationen über 600 mg/dl. Der Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und der Harnglucose (Tab. 4 - 10): Die Harnglucose liegt im Gesamtkollektiv bei Aufnahme durchschnittlich bei 22 g/24 Std., bei Entlassung bei 3 g/24 Std.. Die Abnahme der Glucose im Harn während der stationären Behandlung ist in allen Gruppen signifikant ($p < 0,05$). Weiterhin wird bei zunehmenden Serum-Triglyzeridwerten ein leichter Anstieg der initialen Harnglucoseausscheidung sichtbar.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tab. 2, 3): Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes liegt beim Gesamtkollektiv im Durchschnitt bei 17,2 Tagen. Gegenüber der Gesamtgruppe und den Kollektiven zwei und fünf (Patienten mit Serum-Triglyzeridwerten unter 300 mg/dl bzw. Serum-Cholesterinwerten unter

250 mg/dl) ist die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit mindestens drei Serum-Triglyzeridkontrollen mit durchschnittlich 20 Tagen signifikant ($p < 0,05$) erhöht.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und der Dauer der stationären Insulinbehandlung (Tab. 2, 3): Die Dauer der stationären Insulinbehandlung beträgt im Durchschnitt in der Gesamtgruppe 14 Tage. Genau wie bei der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes liegen auch hier die Werte der Patienten mit mindestens drei Serum-Triglyzeridwerten mit durchschnittlich 17 Tagen signifikant ($p < 0,05$) höher als die der Patienten mit Serum-Triglyzeridwerten unter 300 mg/dl (durchschnittlich 13 Tage) oder Serum-Cholesterinwerten unter 250 mg/dl (durchschnittlich 13 Tage).

Beziehung zwischen den Serumlipiden und der Insulinmenge am Vortag der Entlassung (Tab. 2, 3): Im Durchschnitt erhalten die Patienten am Tag vor ihrer Entlassung 40,9 E Insulin/24 Std.. Mit steigenden Serumlipidwerten benötigen die Patienten deutlich höhere Insulinmengen, wobei die Unterschiede zwischen den Patienten mit Serum-Triglyzeridwerten unter 300 mg/dl (ca. 35,6 E/24 Std.) und denen mit Serum-Triglyzeridwerten über 600 mg/dl mit etwa 48,7 E/24 Std. und auch zwi-

schen den Patienten mit Serum-Cholesterinwerten unter 250 mg/dl (36,5 E/24 Std.) und denen mit Serum-Cholesterinwerten über 250 mg/dl mit 44,5 E/24 Std. signifikant ($p < 0,05$) sind.

Beziehung zwischen den Serumlipiden und der benötigten Insulinmenge: In der Gesamtgruppe beträgt die morgendliche Insulinmenge bei Aufnahme $18,1 \pm 2,0$ E ($\bar{x} \pm \text{SEM}$), die abendliche Insulinmenge $11,7 \pm 1,0$ E und die Gesamtmenge $21,6 \pm 2,2$ E. Bei Entlassung liegt die durchschnittliche morgendliche Insulinmenge bei $31,7 \pm 0,9$ E, die abendliche Menge bei $15,5 \pm 0,7$ E, die Gesamtmenge bei $40,9 \pm 1,5$ E. In den einzelnen Gruppen zeigt sich bei steigenden Serumlipiden die Tendenz zu steigendem Insulinbedarf bei Entlassung. Dabei sind die Unterschiede zwischen dem Kollektiv zwei (Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl) und dem Kollektiv vier (Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl) bzw. dem Kollektiv sieben (mindestens drei Serum-Triglyzeridkontrollen) bezüglich der morgendlichen Insulinmenge bei Entlassung signifikant ($p < 0,05$), ebenso die Unterschiede zwischen dem Kollektiv zwei und dem Kollektiv vier bezüglich der Gesamtinsulinmenge bei Entlassung und weiter zwischen dem Kollektiv zwei und Kollektiv drei (Serum-Triglyzeridwerte zwischen 300 und 600 mg/dl) bezüglich der abendlichen Insulin-

dosis bei Entlassung. In der Regel erhalten die Patienten bei der Umstellung sofort ein Intermediärinsulin, wobei insbesondere die Insulin-Präparate Depot Insulin Hoechst CR und CS sowie Mixtard (Nordisk) eingesetzt werden. Durchschnittlich werden in allen Gruppen gleich bei Aufnahme, also innerhalb der ersten drei Tage der stationären Behandlung, $\frac{1}{3}$ der Patienten auf Insulin umgestellt.

Verhalten der Serum-Triglyzeride und des Serum-Cholesterins (Abb. 1 - 3, Tab. 4 - 12): Die Serum-Triglyzeridwerte im Gesamtkollektiv liegen bei Aufnahme bei 497 mg/dl, bei Entlassung bei 214 mg/dl. Sie werden um ca. 283 mg/dl bei einem Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 17 Tagen unter einer Diät von etwa 11 BE gesenkt. In der Gruppe zwei (Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl, n=36) beträgt die Reduktion der Serum-Triglyzeride etwa 91 mg/dl (von durchschnittlich 246 mg/dl auf 155 mg/dl) bei einem Krankenhausaufenthalt von im Mittel 16 Tagen bei einer Diät von etwa 12 BE. Bei der Gruppe drei (Serum-Triglyzeridwerte zwischen 300 und 600 mg/dl, n=79) werden die Serum-Triglyzeride um ca. 192 mg/dl (von im Mittel 405 mg/dl auf 213 mg/dl) bei einem Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 18 Tagen unter einer Diät von et-

wa 11 BE gesenkt. In der Gruppe vier (Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl, n=34) beträgt die Reduktion der Serum-Triglyzeride etwa 696 mg/dl (von durchschnittlich 977 mg/dl auf 281 mg/dl) bei einem Krankenhausaufenthalt von im Mittel 17 Tagen bei einer Diät von etwa 11 BE. Bei der Gruppe fünf (Serum-Cholesterinwerte unter 250 mg/dl, n=66) werden die Serum-Triglyzeride um ca. 197 mg/dl (von im Mittel 387 mg/dl auf 190 mg/dl) bei einem Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 17 Tagen unter einer Diät von etwa 11 BE gesenkt. In der Gruppe sechs (Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl, n=83) beträgt die Reduktion der Serum-Triglyzeride etwa 361 mg/dl (von durchschnittlich 592 mg/dl auf 231 mg/dl) bei einem Krankenhausaufenthalt von im Mittel 17 Tagen bei einer Diät von etwa 11 BE. Bei der Gruppe sieben (mindestens drei Serum-Triglyzeridkontrollen während der stationären Behandlung, n=52) werden die Serum-Triglyzeride um ca. 348 mg/dl (von im Mittel 586 mg/dl auf 238 mg/dl) bei einem Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 20 Tagen unter einer Diät von etwa 11 BE gesenkt. Die Gewichtsänderung beträgt in allen Gruppen ca. 1 - 2% des Idealgewichtes (etwa 0,5 kg) und ist somit relativ gering.

Die Serum-Cholesterinwerte liegen im Gesamtkollek-

tiv bei Aufnahme bei 265 mg/dl und bei Entlassung bei 226 mg/dl (Abb. 1, Tab. 4). Mit der Senkung der Serum-Triglyzeride wird in der Gesamtgruppe und in den Gruppen zwei, drei, vier und sieben (Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl, Serum-Triglyzeridwerte zwischen 300 und 600 mg/dl, Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl und mindestens drei Serum-Triglyzeridkontrollen) auch eine Senkung der Serum-Cholesterinwerte erreicht, die jedoch nur in Gruppe vier und sieben signifikant ($p < 0,05$) ist (Tab. 4 - 10). Wenn man die Serum-Triglyzeridwerte ab 200 mg/dl als erhöht definiert (41), so gelingt eine Reduktion in den Normbereich nur bei den Patienten mit Ausgangswerten unter 300 mg/dl. Bei den Patienten mit Ausgangswerten über 600 mg/dl fallen die Serum-Triglyzeridwerte während der stationären Behandlung zwar erheblich ab, sind aber bei Entlassung noch deutlich erhöht (Tab. 11, 12). Bei den Patienten mit Ausgangsserum-Cholesterinwerten über 250 mg/dl (Mittelwert 309 mg/dl) gelingt nicht nur eine signifikante ($p < 0,05$) Reduktion der Serum-Cholesterinwerte in den Normbereich (243 mg/dl), sondern auch die Serum-Triglyzeride fallen parallel dazu ab (von durchschnittlich 592 mg/dl auf 231 mg/dl). Auch bei den Patienten mit Serum-Cholesterinwerten unter 250 mg/dl (Mit-

telwert 209 mg/dl) nehmen die Serum-Triglyzeridwerte signifikant ($p < 0,05$) ab (von im Mittel 387 mg/dl auf 190 mg/dl) (Tab. 12). Es zeigt sich also, daß das Verhalten der Serum-Cholesterinwerte parallel zu dem der Serum-Triglyzeridwerte läuft, wobei aber die Änderungen der Serum-Cholesterinwerte weit weniger ausgeprägt sind als die der Serum-Triglyzeride (Abb. 1, 2).

4. Diskussion

Hyperlipidämien finden sich relativ häufig (in etwa 40% der Fälle) bei Diabetikern. Davon sind ca. 80% Hypertriglyzeridämien (2, 29). Es handelt sich dabei vorwiegend um sekundäre Hyperlipidämien. Diabetes mellitus und Hyperlipidämien sind eng miteinander verbunden. Dies ist begründet in den engen Beziehungen, die zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bestehen. Auf beides nimmt Insulin Einfluß (7, 29). So erhöht es die Membranpermeabilität der Zellen für Glucose, fördert die Glycolyse, steigert die Glycogensynthese und wirkt hemmend auf die Gluconeogenese. In den Fettstoffwechsel greift das Insulin ein, indem es (über eine Förderung der Synthese der Lipoproteinlipase) die Spaltung von Triglyzeriden und dann die Aufnahme der dabei entstehenden freien Fettsäuren in die Zellen sowie die Lipogenese fördert. Die Fettgewebslipase aber und damit die Lipolyse werden gehemmt.

Ist nun zuwenig Insulin vorhanden, steigt die Lipolyse und damit die Konzentration der freien Fettsäuren im Blut (33). Dies wiederum führt über eine Steigerung der VLDL-Sekretion der Leber zu erhöhten Serum-Triglyzeridwerten (15, 29, 37).

Ebenso wie die Serum-Triglyzeride können auch die Serum-Cholesterinwerte erhöht sein, sind aber meist weniger durch eine Insulintherapie beeinflussbar (1). Es handelt sich dabei offenbar um eine Erhöhung des Cholesterins infolge Vermehrung der VLDL-Lipoproteine (prae-beta-Cholesterin).

Zum besseren Verständnis der folgenden Erörterungen sei noch einmal kurz auf die Zusammensetzung der Lipoproteine sowie deren Entstehung und Stoffwechsel eingegangen (2, 15, 29, 42): Lipide werden im Blut als Lipoproteine transportiert. Sie bestehen aus einem Lipidanteil, der Triglyzeride, Cholesterin und Phospholipide in unterschiedlichen Konzentrationen enthält, und aus einem Proteinanteil, den sog. Apoproteinen, bei denen man acht Klassen unterscheiden kann, nämlich A-I, A-II, A-III, A-IV, B (mit den Unterformen B-100 und B-48), C-I, C-II und E. Die einzelnen Lipoproteinfraktionen lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte mit der Ultrazentrifuge (Chylomikronen, VLDL, LDL, HDL) und entsprechend ihrer Motilität in der Elektrophorese (prae-beta-, beta-, alpha-Lipoproteine) in vier Gruppen einteilen:

Chylomikronen ($d < 0,95$ g/ml): Sie wandern aufgrund ihrer Größe und ihrer geringen Ladung in der Elektrophorese nicht. Ihr Lipidanteil be-

trägt 98 - 99%, wovon 86 - 94% Triglyzeride, 3 - 8% Phospholipide, 1 - 3% Cholesterinester und 0,5 - 1% Cholesterin sind. Der Proteinanteil besteht hauptsächlich aus den Apoproteinen A-I, C und A-IV. Sie werden von den Mukosazellen im Dünndarm nach Nahrungsaufnahme gebildet und transportieren exogene Fette. Bei ihrem Abbau entstehen freie Fettsäuren, die entweder verbrannt oder in energiereicher Form gespeichert werden.

Very Low Density Lipoproteine (VLDL, preabeta-Lipoproteine, $d < 1,006$ g/ml): Sie bestehen zu 89 - 94% aus Lipiden. Davon sind 55 - 65% Triglyzeride, 12 - 18% Phospholipide, 12 - 14% Cholesterinester und 6 - 8% Cholesterin. Den größten Anteil an den 5 - 10% Proteinen haben die Apoproteine C, B und E. Die VLDL-Fraktion wird in der Leber gebildet und transportiert hauptsächlich endogene, von der Leber synthetisierte Lipide.

Low Density Lipoproteine (LDL, beta-Lipoproteine, $d = 1,019 - 1,063$ g/dl): Sie enthalten zu 75 - 80% Lipide (35 - 40% Cholesterinester, 20 - 25% Phospholipide, 8 - 12% Triglyzeride und 5 - 10% Cholesterin) und zu 20 - 24% Proteine (hauptsächlich das Apoprotein B). Sie entstehen als Stoffwechselprodukte aus der Hydrolyse der VLDL und transportieren vorwiegend endogen ge-

bildetes Cholesterin. LDL werden in die Zellen der peripheren Gewebe aufgenommen. Der zelluläre Cholesterinanstieg führt zu einem Rückkopplungsmechanismus, durch den überschüssiges Cholesterin gespeichert und die Cholesterinsynthese der Zelle gehemmt wird.

High Density Lipoproteine (HDL, alpha-Lipoproteine, $d=1,063 - 1,21$ g/ml): Ihr Lipidanteil beträgt 50 - 55%, wovon 20 - 30% Phospholipide, 14 - 18% Cholesterinester, 3 - 6% Triglyzeride und 3 - 5% Cholesterin sind. Ihr Proteinanteil besteht aus den Apoproteinen A-I, A-II, C und E. Sie werden als Vorläufermoleküle in Leber und Darm gebildet und im Plasma ausgeformt, wobei sie wesentliche Bestandteile aus dem Abbau von Chylomikronen und VLDL erhalten. Sie transportieren Cholesterin aus dem peripheren Gewebe in die Leber zurück.

Aufgrund ihrer Lipoproteinzusammensetzung kann man fünf Hyperlipoproteinämien unterscheiden (2, 25, 29). Beim Diabetes mellitus beobachtet man hauptsächlich eine Hyperlipoproteinämie des Typs IV nach Fredrickson (2, 21, 25, 33). Diese Form ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung der VLDL über eine vermehrte Synthese und eine herabgesetzte Lipoproteinlipaseaktivität. Im Vor-

dergrund steht die Hypertriglyzeridämie. Die Ausprägung dieser Hypertriglyzeridämie zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Stoffwechsellage des Diabetes mellitus und vom Gewicht des Patienten (2, 25). Da Typ-II-Diabetiker zu einem großen Prozentsatz übergewichtig sind, findet sich diese Form der Hyperlipidämie vor allem bei ihnen (29).

Die Ausgangssituation unter einer Behandlung mit oralen Antidiabetika und Diät bezüglich der Lipidwerte in der vorliegenden Studie läßt sich folgendermaßen beschreiben: In der Gesamtgruppe, aus der die Patienten ausgewählt wurden, finden sich bei 246 von 353 Patienten (ca. 70%) Serum-Triglyzeridwerte über 150 mg/dl. Davon weisen 62 Patienten Triglyzeridwerte zwischen 150 und 200 mg/dl auf, 122 Patienten Werte zwischen 201 und 400 mg/dl und 62 Patienten Werte über 400 mg/dl (16, Tab. 1). Ca. 20% der Patienten haben Serum-Triglyzeridwerte über 300 mg/dl, etwa 15% der Patienten Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl. Bei 149 Patienten (der Gesamtgruppe unserer Studie) liegen erhöhte Serum-Triglyzeridwerte (> 200 mg/dl) und/oder erhöhte Serum-Cholesterinwerte (> 250 mg/dl) vor. Davon haben wiederum 36 Patienten Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl (24%), 79 Patienten Serum-Triglyzeridwerte zwischen 300 und

600 mg/dl (53%), 34 Patienten Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl (23%), 66 Patienten Serum-Cholesterinwerte unter 250 mg/dl (44%) und 83 Patienten Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl (56%) (Tab. 2, 3, 11, 12).

Alle Patienten hatten unter einer langjährigen Therapie mit oralen Antidiabetika erhöhte Blutglucosewerte sowie eine deutliche Glucosurie entwickelt (Tab. 4). Infolge des im Rahmen des Sekundärversagens einer Sulfonylharnstofftherapie bestehenden relativen Insulinmangels war es zu einem Anstieg besonders der Triglyzeridkonzentrationen im Serum gekommen. Da alle Daten im Rahmen einer retrospektiven Studie erhoben worden sind, konnten weitere Parameter des Fettstoffwechsels (z.B. HDL-Cholesterin, freie Fettsäuren, Apolipoproteine) nicht untersucht werden.

Dem Typ-II-Diabetes liegt - im Gegensatz zum Typ-I-Diabetes, bei dem es sich um einen absoluten Insulinmangel handelt - eine verminderte Ansprechbarkeit der B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas auf Sekretionsreize und eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit der Erfolgsorgane (periphere Insulinresistenz) zugrunde. Letzteres wirkt sich zunächst auf den Glucosestoffwechsel aus. Es muß vermehrt Insulin - soweit möglich - sezerniert

werden. Infolge des immer stärker werdenden Insulinmangels kann es dann über eine erhöhte VLDL-Sekretion zu einer Steigerung der Serum-Triglyzeridwerte kommen (15, 29, 37, 48). Dieselbe Wirkung, nämlich eine Reduktion der Insulinempfindlichkeit des Gewebes, tritt auch bei Adipositas auf, so daß allein durch eine Gewichtsreduktion ein manifester Diabetes mellitus oft schon erheblich gebessert werden kann (7). Hieraus zeigt sich wiederum der enge Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen.

Bei den untersuchten Patienten mit Typ-II-Diabetes stand zunächst eine periphere Insulinresistenz im Vordergrund. Im Rahmen der langjährigen Erkrankung hat sich offenbar zusätzlich ein zunehmender absoluter Insulinmangel eingestellt. Die körpereigene Insulinsekretion ist allmählich "überfordert" worden (18). Jedoch sind die eigentlichen Ursachen des Sekundärversagens einer Behandlung mit oralen Antidiabetika in ihren pathophysiologischen Mechanismen weitgehend unbekannt.

Tritt nun bei einem diabetischen Patienten ein Sekundärversagen bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen auf, die zunächst die Insulinsekretion und die Insulinempfindlichkeit günstig beeinflußt hatten, so verschlechtert sich die Kohlenhydrat-

toleranz. Dies hat auch Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel. Es ist dann aber mit erneuter Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Insulin ebenso eine Besserung des Fettstoffwechsels zu erwarten (2). Diesen Trend bestätigen mehrere Untersuchergruppen sowohl bei Typ-I- als auch bei Typ-II-Diabetikern (1, 3, 6, 9, 11, 20, 26, 28, 34, 35, 44, 45, 46). Eine Studie berichtet sogar über eine vermehrte Anhäufung von Lipiden in der Dünndarmmukosa von Typ-I-Diabetikern, die eine Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung zeigt (5). Andere Untersucher wiederum können zwar in einigen Fällen eine Beziehung zwischen der diabetischen Stoffwechsellage und den Serum-Triglyzeridwerten feststellen, nicht aber zwischen dieser und dem Serum-Cholesterin (13, 24, 30, 32, 36, 38, 39).

Insulin beeinflusst jedoch nicht nur den Fettstoffwechsel. Der Grad der Fettstoffwechselstörung zeigt wiederum Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Eine hohe Fettsäurekonzentration im Serum hemmt die Glucoseverwertung, da dann bevorzugt die Fettsäuren umgesetzt werden (14); man kann also von einer insulinantagonistischen Wirkung sprechen (Randle-Mechanismus) (2, 29). Daher steigt die Glucosekonzentration. Sinkt die Fettsäurekonzentration im Serum ab, wird vermehrt

Glucose verbraucht (23, 27). So ist auf Grund des Randle-Mechanismus über eine Beeinflussung des Fettsäurestoffwechsels ebenfalls eine Besserung des Diabetes mellitus zu erwarten.

Die beschriebenen biochemischen Mechanismen dienen zur Erklärung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung. Hierbei zeigen die ausgewerteten 149 Patienten, bei denen es neben einer deutlichen Dekompensation des Kohlenhydratstoffwechsels bei mittleren Blutglucosekonzentrationen um 310 mg/dl postprandial zusätzlich zu einer ausgeprägten Hyperlipidämie gekommen war, eine signifikante ($p < 0,05$) Besserung nach Einleitung der Insulinbehandlung (Abb. 1, Tab. 4, 12). Zu Therapiebeginn steht bezüglich der Hyperlipidämie die Erhöhung der Serum-Triglyzeride ganz im Vordergrund, das Serum-Cholesterin ist bei den älteren Patienten (mittleres Lebensalter 68 Jahre) im oberen Normbereich (bis 250 mg/dl) bzw. nur mäßig erhöht. Nach der stationären Aufnahme erfolgt nach etwa 2 - 3 Tagen eine Umstellung auf Insulin. Innerhalb der stationären Behandlung von im Mittel 17 Tagen sinken unter einer entsprechenden Insulindosis bei einer Diabetesdiät von 11 BE sowie der entsprechenden Menge Fett und Eiweiß die Blutglucosekonzentrationen um ca. 120 mg/dl unter

200 mg/dl postprandial ab. Parallel dazu fallen die Serum-Triglyzeridkonzentrationen im genannten Zeitraum unter Therapie im Mittel um 283 mg/dl ab. In diesem Zusammenhang ist wichtig, daß das Körpergewicht im Behandlungszeitraum nur wenig (im Mittel 0,55 kg) abnimmt (Abb. 1, Tab. 4). Die Ergebnisse zeigen, daß unter einer adäquaten Diabetestherapie mit Insulin und Diät die Serum-Triglyzeride im Mittel um 17 mg/dl/Tag abnehmen.

Differenziert man die Ergebnisse nach der Höhe der Serum-Triglyzeridwerte, so unterscheiden sich die Blutglucosewerte sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung in den einzelnen Kollektiven nicht signifikant. Bei den Patienten mit Serum-Triglyzeridkonzentrationen über 600 mg/dl sinkt die Blutglucosekonzentration um im Mittel 150 mg/dl während der stationären Behandlung, im Kollektiv mit Serum-Triglyzeridwerten zwischen 300 und 600 mg/dl beträgt der Blutglucoseabfall durchschnittlich 103 mg/dl und in der Gruppe mit Serum-Triglyzeridwerten unter 300 mg/dl ca. 118 mg/dl (Abb. 3, Tab. 11). Die Serum-Triglyzeridkonzentrationen hingegen zeigen in den einzelnen Gruppen bei Entlassung signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede. Je höher der Triglyzeridwert bei Aufnahme war, umso mehr kann er während der stationären Behandlung

gesenkt werden. Die Patienten mit Serum-Triglyzeridwerten über 600 mg/dl bei Aufnahme weisen im Durchschnitt eine Senkung ihrer Serum-Triglyzeridkonzentrationen um 696 mg/dl von 977 mg/dl auf 281 mg/dl auf, während die Patienten mit Serum-Triglyzeridwerten unter 300 mg/dl ihre Serum-Triglyzeridwerte im Durchschnitt um 91 mg/dl von 246 mg/dl auf 155 mg/dl senken. Bei Entlassung unterscheiden sich die Serum-Triglyzeridwerte in den einzelnen Kollektiven wiederum signifikant ($p \leq 0,05$), wobei höheren Ausgangswerten höhere Triglyzeridkonzentrationen bei Entlassung zugeordnet sind (Abb. 3, Tab. 5, 6, 7, 11). Derselbe Trend gilt für das Serum-Cholesterin, jedoch sind hier die Unterschiede nicht signifikant (Tab. 9, 10, 12).

Betrachtet man das Kollektiv, bei dem die Ausgangsserum-Triglyzeridkonzentration mindestens zweimal während der stationären Behandlung kontrolliert wurde, findet man während der ersten Hälfte der stationären Behandlung ein weit stärkeres Absinken der Serumlipidwerte und der Blutglucosekonzentration als in der zweiten Hälfte. Die Serum-Triglyzeride können in der ersten Hälfte durchschnittlich um 257 mg/dl von 586 mg/dl auf 329 mg/dl reduziert werden, in der zweiten Hälfte dann um 91 mg/dl auf 238 mg/dl. Die Blutglucosewerte fallen im Mit-

tel in der ersten Hälfte um 92 mg/dl von 303 mg/dl auf 211 mg/dl postprandial, in der zweiten Hälfte um 39 mg/dl auf 172 mg/dl postprandial (Abb. 2, Tab. 8). Die Insulinmenge beträgt in dieser Gruppe in den ersten Tagen nach Aufnahme durchschnittlich 25 E/24 Std., nach der Hälfte des stationären Aufenthaltes etwa 40 E/24 Std. und bei Entlassung ca. 44 E/24 Std.. Die Lipidkonzentrationen werden also in der ersten Hälfte der stationären Behandlung nicht durch hohe Insulindosen sondern durch Besserung der Stoffwechsellage gesenkt, da die Insulinmenge in der ersten Hälfte weit geringer ist als in der zweiten.

Für alle Gruppen gilt, daß das Körpergewicht und die Gewichtsänderung während des stationären Aufenthaltes bezüglich der Serumlipidkonzentrationen und des Insulinbedarfes bei Entlassung keine deutlichen Unterschiede zeigen. Es wird bei höherem Aufnahmekörpergewicht lediglich ein Trend zu höherem Insulinbedarf bei Entlassung sichtbar (Tab. 4 - 10).

Die Ergebnisse machen somit deutlich, welcher enger Zusammenhang zwischen der augenblicklichen Kohlenhydratstoffwechsellage des Patienten und den Serumlipidwerten, besonders den Serum-Triglyzeridwerten, besteht. Den Triglyzeridwerten kommt nach

heutiger Ansicht neben den sog. Risikofaktoren erster Ordnung (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus) eine zunehmende Bedeutung als Risikofaktor, gerade bei Diabetikern, für die Atherosklerose zu (22). Wenn man außerdem das hohe Risiko von Diabetikern berücksichtigt, an Atherosklerose zu erkranken bzw. sogar an den kardiovaskulären Komplikationen zu sterben, wird offensichtlich, wie wichtig es ist, für eine optimale Einstellung des Diabetes zu sorgen, damit auf diese Weise die erhöhten Lipidwerte gesenkt und ein wesentlicher Risikofaktor so klein wie möglich gehalten werden kann.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand einer Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Typ-II-Diabetes zu untersuchen, welche Beziehungen zwischen den Blutlipiden und deren Verlauf unter einer Insulinbehandlung einerseits und weiteren, einen Diabetes mellitus kennzeichnenden Parametern (Blutglucose, Glucosurie, Körpergewicht, Insulindosis, Diabetesdiät, Retinopathie) andererseits bestehen. Dazu wurden 149 Diabetiker mit erhöhten Serum-Triglyzerid- und/oder Serum-Cholesterinkonzentrationen untersucht, die aufgrund eines Sekundärversagens oraler Antidiabetika auf Insulin umgestellt werden mußten. Entsprechend der Höhe der Serumlipidwerte wurde eine Einteilung in Gruppen vorgenommen (Gruppe 1: Serum-Triglyzeridwerte über 200 mg/dl und/oder Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl (Gesamtkollektiv), Gruppe 2: Serum-Triglyzeridwerte unter 300 mg/dl, Gruppe 3: Serum-Triglyzeridwerte zwischen 300 und 600 mg/dl, Gruppe 4: Serum-Triglyzeridwerte über 600 mg/dl, Gruppe 5: Serum-Cholesterinwerte unter 250 mg/dl, Gruppe 6: Serum-Cholesterinwerte über 250 mg/dl, Gruppe 7: mindestens drei Serum-Triglyzeridkontrollen während der stationären Behandlung, Während bei den postprandialen Blutglucosekonzentrationen um 300 mg/dl morgens und mittags keine signifikanten Unterschiede bestanden, fand sich bei etwa der Hälfte der Patienten (53%) eine mittelgradige Hypertriglyzeridämie von 300 bis 600 mg/dl, während

jeweils etwa ein Viertel (24 bzw. 23%) eine mäßige (200 bis 300 mg/dl) bzw. deutliche (über 600 mg/dl) Triglyzeriderhöhung aufwies. Die Serum-Cholesterinwerte waren nur in der Gruppe mit einer deutlichen Hypertriglyzeridämie im Mittel mit 316 mg/dl erhöht. 56% der Patienten hatten einen Serum-Cholesterinwert über 250 mg/dl, wobei bei allen gleichzeitig auch die Triglyzeridkonzentration mehr oder weniger stark über 200 mg/dl erhöht war.

Während eines Krankenhausaufenthaltes von durchschnittlich 17 Tagen unter einer kalorienbeschränkten Diabetesdiät von im Mittel 1300 kcal konnten in der Gesamtgruppe die Serum-Triglyzeridkonzentrationen von $497 \pm 26,6$ mg/dl ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) bei stationärer Aufnahme auf $214 \pm 8,5$ mg/dl und die entsprechenden Blutglucosekonzentrationen von $310 \pm 5,7$ mg/dl und $309 \pm 6,3$ mg/dl auf $206 \pm 4,7$ mg/dl und $186 \pm 4,5$ mg/dl postprandial gesenkt werden.

Die Gesamtinsulindosis betrug nach Umstellung einer Behandlung mit oralen Antidiabetika und Diät bei Entlassung durchschnittlich $40,9 \pm 1,5$ E/24 Std.. Die mittlere Gewichtsreduktion der mit 124% des Idealgewichtes mäßig übergewichtigen Patienten war mit 0,55 kg in 17 Tagen relativ gering. Auch in allen Untergruppen fielen die Serum-Triglyzeridwerte und, deutlich weniger ausgeprägt, die Serum-Cholesterinwerte etwa parallel zur Senkung der Blutglucosekonzentrationen ab. Die Senkung der Serumlipidwerte war dabei umso größer, je höher die Ausgangswerte lagen. Bei der Patientengruppe (n=52), bei der wäh-

rend des stationären Aufenthaltes mehrmals die Serum-Triglyzeride kontrolliert wurden, war in den ersten 8 - 10 Tagen der Behandlung die Reduktion der Serumlipidwerte, insbesondere der Serum-Triglyzeridwerte, mit etwa 260 mg/dl deutlich größer als im folgenden Zeitraum mit etwa 90 mg/dl. Die injizierten Insulindosen waren dagegen in der ersten Behandlungshälfte niedriger und in der zweiten Hälfte höher. Körpergewicht, Gewichtsänderung und verordnete Reduktionskost zeigten bei den Patientengruppen mit unterschiedlich erhöhten Serumlipidwerten keine signifikanten Unterschiede. Ebenso ergaben sich keine gesicherten Beziehungen der Serumlipide zu Lebensalter, Glucosurie, Retinopathie und leberspezifischen Enzymen (SGPT, γ -GT).

Die Resultate der Studie lassen erkennen, daß die Senkung der Serumlipidwerte, insbesondere der Serum-Triglyzeridkonzentrationen, aber auch des Serum-Cholesterins, hauptsächlich eine Folge der Diabeteseinstellung nach Behandlungsbeginn mit niedrigen Insulindosen darstellt. Diese Wirkung kommt bereits bei nur geringfügiger Gewichtsreduktion infolge einer Reduktionskost zum Tragen. Unter den genannten Bedingungen ist bei deutlich erhöhten Ausgangswerten der Serum-Triglyzeride ($977 \pm 61,4$ mg/dl) durchschnittlich mit einem Abfall um etwa 700 mg/dl und des Serum-Cholesterins um etwa 80 mg/dl in 17 Tagen zu rechnen, bei mittelgradig erhöhten Ausgangswerten ($405 \pm 9,4$ mg/dl) mit einer Konzentrationssenkung um 190 mg/dl (Triglyzeride) bzw. 25 mg/dl (Cholesterin), wobei die Reduktion zunächst schneller und später langsamer erfolgt.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Abrams, J. J. et al.: Metabolism of Cholesterol and Plasma Triglycerides in Nonketotic Diabetes Mellitus. Diabetes 31 (1982) 903 - 910
- 2 Assmann, G.: Lipidstoffwechsel und Atherosklerose. Schattauer Verlag, Stuttgart (1982)
- 3 Bachem, M. G., Paschen, K., Strobel, B., Jastram, H. U., Janssen, E. G. und Dati, F.: Beziehungen zwischen Lipidstoffwechsel und glycosylierten Hämoglobinen beim juvenilen Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 60 (1982) 497 - 503
- 4 Banauch, D., Brümmer, W., Ebeling, W., Metz, H., Rindfrey, H., Lang, H., Leybold, K. und Rick, W.: Eine Glucose-Dehydrogenase für die Glucose-Bestimmung in Körperflüssigkeiten. Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 13 (1975) 101 - 107
- 5 Bobo, R. C. et al.: Abnormal Lipid Accumulation Within the Small Intestinal Mucosa of Children With Juvenile-Onset Diabetes Mellitus. AM J Dis Child 131 (1977) 962 - 969
- 6 Breier, Ch. et al.: Effect of Treatment on the Concentration of Lipoproteins and the Postheparin-lipolytic Activity in the Plasma of Noninsulin-dependent Diabetics. Klin. Wschr. 60 (1982) 551 - 554
- 7 Brodoff, B. N., Bleicher, S. J.: Diabetes Mellitus and Obesity. Williams & Wilkins, Baltimore/London (1982)

- 8 Dawber, T. R.: The Framingham Study. Harvard University Press (1980)
- 9 Dunn, F. L.: Hyperlipidemia and Diabetes. Medical Clinics of North America 77 (1982) No. 6, 1347 - 1360
- 10 Dunn, F. L., Raskin, P., Bilheimer, D. W., Grundy, S. M.: The Effect of Diabetic Control on Very Low-Density Lipoprotein-Triglyceride Metabolism in Patients With Type-II-Diabetes Mellitus and Marked Hypertriglyceridemia. Metabolism 33 (1984) No. 2, 117 - 123
- 11 Eckel, R. H. et al.: Plasma Lipids and Microangiopathy in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care 4 (1981) No. 4, 447 - 453
- 12 Eggstein, M., Kreutz, F. H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette in Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44 (1966) 262
- 13 Fedele, D., Fellin, R., Lapolla, A., Baggio, G., De Romedi, F., Frigato, F., Crepaldi, G.: Serum Lipid and Lipoprotein Levels and Metabolic Control in Insulin-Treated Diabetics. Acta diabet. lat. 19 (1982) 151 - 159
- 14 Golay, A., Felber, J. P., Meyer, H. U., Curchod, B., Maeder, E., Jéquier, E.: Study on Lipid Metabolism in Obesity Diabetes. Metabolism 33 (1984) No. 2, 111 - 116

- 15 Goldberg, R. B.: Lipid Disorders in Diabetes. Diabetes Care 4 (1981) No. 5, 561 - 572
- 16 Habberger, A.: Behandlungsergebnisse des Sekundärversagens einer Sulfonylharnstofftherapie mit Insulin. Inaugural - Dissertation München (1985)
- 17 Haslbeck, M.: Übergewicht: Gesundheitliche Folgen und praktische Konsequenzen. Akt. Ernähr. (1982) 49 - 54
- 18 Haslbeck, M., Habberger, A., Baldermann, H., Mehnert, H., Bachmann, W.: Behandlungsergebnisse des Sekundärversagens einer Sulfonylharnstofftherapie mit Insulin. Symposium "Kombinationstherapie Insulin/Sulfonylharnstoffe", München, 11. März 1983
- 19 Haupt, E., Leube, F., Loy, H., Schöffling, K.: Neue Untersuchungen zum Sekundärversagen der Therapie mit blutglucosesenkenden Sulfonamidderivaten. Med. Klin. 72 (1977) No. 38, 1529 - 1536
- 20 Jahnke, K.: Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus. Pharmakotherapie 3 (1980) No. 5, 218 - 227
- 21 Janka, H. U.: Pathogenetische Faktoren für die Atherosklerose des Diabetikers. Akt. Endokr. Stoffw. (1983) 9 - 15
- 22 Janka, H. U.: Herz-Kreislauf-Krankheiten bei Diabetikern. Lebensvers. Med. 9 (1983) 202 - 206

- 23 Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Thieme-Verlag Stuttgart (1980)
- 24 Kennedy, L., Walshe, K., Hadden, D. R., Weaver,
J. A., Buchanan, K. D.: The Effect of Intensive
Dietary Therapy on Serum High Density Lipoprotein
Cholesterol in Patients with Type 2 (Non-Insulin-
Dependent) Diabetes Mellitus: A Prospective Study.
Diabetologia 23 (1982) 24 - 27
- 25 Lang, F.: Pathophysiologie, Pathobiochemie. Enke
Verlag Stuttgart (1979)
- 26 Lisch, H. - J., Sailer, S.: Lipoprotein Patterns
in Diet, Sulphonylurea, and Insulin Treated Diabetics.
Diabetologia 20 (1981) 118 - 122
- 27 Löffler, G., Petrides, P. E., Weiss, L., Harper,
H. A.: Physiologische Chemie. Springer-Verlag
Berlin - Heidelberg - New York (1979)
- 28 Lopes-Virella, M. F., Wohltmann, H. J., Mayfield,
R. K., Loadholt, C. B., Colwell, J. A.: Effect of
Metabolic Control on Lipid, Lipoprotein, and
Apolipoprotein Levels in 55 Insulin-dependent
Diabetic Patients. A Longitudinal Study. Diabetes 32
(1983) 20 - 25
- 29 Mehnert, H., Schöffling, K.: Diabetologie in
Klinik und Praxis. Thieme-Verlag Stuttgart (1984)
- 30 Moore, W. V., Knapp, J., Kauffman, R. L., Perkins,
W. G.: Plasma Lipid Levels in Insulin-Dependent-
Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2 (1979) No. 1, 31 - 34

- 31 Nie, N., Mull, C., Jenkins, J., Steinbrenner, D., Bent, D.: SPSS - statistical package for the social sciences. Mc Graw-Hill Book Comp. (2. Ed.) (1975)
- 32 Paisey, R., Elkeles, R. S., Hambley, J., Magill, P.: The Effects of Chlorpropamide and Insulin on Serum Lipids, Lipoproteins and Fractional Triglyceride Removal. *Diabetologia* 15 (1978) 81 - 85
- 33 Petrides, P., Weiss, I., Löffler, G., Wieland, O. H.: Diabetes mellitus. Urban & Schwarzenberg München - Wien - Baltimore (1981)
- 34 Pfeifer, M. A., Brunzell, J. D., Bert, J. D., Judzewitsch, R. G., Halter, J. B., Forte, D. jr.: The Response of Plasma Triglyceride, Cholesterol, and Lipoprotein Lipase to Treatment in Non-Insulin-dependent Diabetic Subjects Without Familial Hypertriglyceridemia. *Diabetes* 32 (1983) 525 - 531
- 35 Pietri, A. O., Dunn, F. L., Gundy, S. M., Raskin, P.: The Effect of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion on Very-Low-Density Lipoprotein Triglyceride Metabolism in Type I Diabetes Mellitus. *Diabetes* 32 (1983) 75 - 81
- 36 Prager, R., Schernthaner, G., Müller, M. M.: HDL-Cholesterin und Diabetes mellitus. Analyse von Diabetestyp, Therapieform, Diabetesdauer und Stoffwechselkontrolle. *Wien. klin. Wschr.* 92 (1980) No. 19, 672 - 677

- 37 Reaven, G. M., Greenfield, M. S.: Diabetic Hypertriglyceridemia. Evidence for Three Clinical Syndromes. Diabetes 30 (1981) Suppl. 2, 66 - 75
- 38 Rjasanowski, I., Michaelis, D., Hildmann, W.: Zur Häufigkeit erhöhter Lipidkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen des Typ-I-Diabetes. Dtsch. Gesundh. Wes. 36 (1981) No. 35, 1458 - 1460
- 39 Saudek, Ch. D., Brach, E. L.: Cholesterol Metabolism in Diabetes. I. The Effect of Diabetic Control on Sterol Balance. Diabetes 27 (1978) No. 11, 1059 - 1064
- 40 Saudek, Ch. D., Young, N. L.: Cholesterol Metabolism in Diabetes Mellitus. The Role of Diet. Diabetes 30 (1981) Suppl. No. 2, 76 - 81
- 41 Schettler, G., Nüssel, E.: Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 10 (1975) 25
- 42 Seidel, G.: Die Bedeutung der Plasmalipide für die Atherosklerose. Lebensvers. Med. 8 (1983) 171 - 175
- 43 Siedel, J., Schlumberger, H., Klose, S., Ziegenhorn, J., Wahlefeld, A. W.: Improved Reagent for the Enzymatic Determination of Serum Cholesterol. (Boehringer Mannheim GmbH) J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19 (1981) 838 - 839
- 44 Simpson, R. W., Mann, J. I., Hockaday, T. D. R., Hockaday, J. M., Turner, R. C., Jelfs, R.: Lipid Abnormalities in Untreated Maturity-Onset Diabetics and the

- Effect of Treatment. Diabetologia 16 (1979) 101 - 106
- 45 Smith, S. R.: Severe hypertriglyceridaemia responding to insulin and nicotinic acid therapy. Postgraduate Medical Journal 57 (1981) 511 - 515
- 46 Sosenko, J. M., Breslow, J. L., Miettinen, O. S., Gabbay, K. H.; Hyperglycemia And Plasma Lipid Levels. A Prospective Study of Young Insulin-Dependent Diabetic Patients. New Engl. J. Med. 302 (1980) No. 12, 650 - 654
- 47 Stäler, F. et al.: Eine praxisgerechte enzymatische Cholesterin-Bestimmung. Med. Lab. 30 (1977) 29 - 37
- 48 Tobey, T. A. et al.: Relationship Between Insulin Resistance, Insulin Secretion, Very Low Density Lipoprotein Kinetics, and Plasma Triglyceride Levels in Normoglycemic Man. Metabolism 30 (1981) No. 2, 165 - 171
- 49 Trinder, P.: Determination of Glucose in Blood using Glucose Oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann. clin. Biochem. 6 (1969) 24 - 27

Herrn Prof. Dr. med. M. Haslbeck danke ich für die
Überlassung des Themas und die stets freundliche
Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 27. April 1960 wurde ich, Heike Karin Baldermann, als zweites Kind des Dr. med. Manfred Baldermann (Pulmonologe) und seiner Ehefrau Jutta, geborene Taubert, in München geboren.

Schule: 1966 - 1970 Volksschule an der Simmernstraße
1970 - 1979 Humanistisches Maximiliansgymnasium in München

Studium: November 1979 Beginn des Medizinstudiums
an der Ludwig Maximilians - Universität
in München

August 1981 Physikum

November 1981 Beginn der Doktorarbeit

August 1982 I. Staatsexamen

August 1984 II. Staatsexamen

Oktober/November 1985 III. Staatsexamen

